

Aus der Chirurgischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. K. Vosschulte

**Tierexperimentelle Untersuchungen
über die Wirksamkeit von Knochenklebungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Hans Bodewig
aus Lorsch

Gießen 1972

Ans der Chirurgischen Klinik
der Julius-Gesung-Universität Göttingen
Direktor: Prof. Dr. med. G. Vosseler

Neurophysiologische Untersuchungen
über die Wirksamkeit von Knochenkollagen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

von Dr. med. G. Vosseler
Lehrstuhl für Neurophysiologie
der Julius-Gesung-Universität Göttingen

Von Dr. med.
Hans-Joachim
Vosseler

Göttingen 1972

Aus der Chirurgischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. K. Vosschulte

**Tierexperimentelle Untersuchungen
über die Wirksamkeit von Knochenklebungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Hans Bodewig
aus Lorsch

Gießen 1972



Dekan:	Professor Dr. Staudinger
Referent:	Professor Dr. Schönbach
Korreferent:	Professor Dr. Noeske

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einführung	1
Problemstellung	5
Methode	6
Durchführung der Versuche	7
Ergebnisse	9
Histologische Untersuchungsergebnisse	15
Diskussion	17
Zusammenfassung	25
Literaturangabe	26

Einführung

1949 synthetisierte ARDIS (1) erstmalig in Amerika das Cyanoacrylat. Aber erst 1959 entdeckten COOVER (5) und Mitarbeiter durch einen Zufall in den Laboratorien der Eastman-Kodak-Corp. die enorme Klebekraft der Alkyl-2-Cyanoacrylat-Verbindungen. Der neue Klebstoff wurde schon bald auf vielen technischen Gebieten wegen der Schnelligkeit und Festigkeit seiner Bindung eingesetzt.

Die ersten Tierversuche zum Ersatz oder zur Ergänzung der chirurgischen Naht durch einen Gewebeklebstoff wurden in Amerika von CARTON (3) und Mitarbeitern 1960 sowie NATHAN (32) und Mitarbeitern mit einem Methyl-2-Cyanoacrylat, dem "EASTMAN 910"-Monomer gemacht.

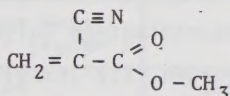


Abb. 1 Chemische Strukturformel des
Methyl-2-Cyanoacrylates

In Deutschland wurden besonders von HEISS (16) und Mitarbeitern grundlegende Untersuchungen zur Verwendung der Cyanoacrylat-Verbindungen in lebendem Gewebe durchgeführt. Nach HEISS (18) sind von einem idealen Gewebeklebstoff zu fordern, daß er einfach zu handhaben, gut zu sterilisieren ist, eine große Klebekraft bei guter Elastizität, eine schnelle Polymerisation auch in feuchtem Milieu ohne Volumenänderung und eine geringe Toxizität besitzt. Er sollte sogar völlig reizlos in den verschiedenen Gewebarten vertragen werden. Er darf nicht carcinogen wirken;

während oder nach Abschluß einer ungestörten Wundheilung sollte er resorbiert und vom Körper eliminiert werden.

Ein Teil der von einem Gewebekleber geforderten Eigenschaften konnte von dem Methyl-2-Cyanoacrylat erfüllt werden. Insbesondere zeigt er eine hohe Zugfestigkeit, schnelle Aushärtezeit, er polymerisiert in feuchtem Milieu aus, hat aber nur eine geringe Elastizität. Als entscheidender Nachteil wurde eine erhebliche lokale Histotoxizität festgestellt, wie Untersuchungen von HEISS (16), LEHMAN (23), LICK (25) und HÄRING (15) zeigten. Nach LICK (26) muß die akute Gewebeschädigung nach Anwendung von Methyl-2-Cyanoacrylat in erster Linie auf den Verlust von extracellulärem Wasser an das Polymer und auf die Freisetzung von Wärme während des in Sekunden stattfindenden exothermen Polymerisationsvorganges zurückgeführt werden. Sie entspricht histologisch dem Bild einer Koagulationsnekrose. Vergleichende Untersuchungen mit höher substituierten Cyanoacrylaten, welche weniger rasch polymerisieren, hätten eine geringere und langsamer verlaufende Wärmeentwicklung und dementsprechend auch ein geringeres Ausmaß der unmittelbaren lokalen Gewebsläsionen gezeigt.

Diese erheblichen lokalen Schädigungen, die o.a. Forscher bei Verwendung von Methyl-2-Cyanoacrylat im Tierversuch festgestellt hatten, führten zur Herstellung des Butyl-2-Cyanoacrylates, das bei ebenfalls guten mechanischen Eigenschaften wesentlich bessere Gewebeverträglichkeit hat - HEISS (17), HÄRING (15). Es wurde zuerst unter der

Bezeichnung "CHBS 64 Wundkleber Ingelheim" zur tierexperimentellen und klinischen Erprobung zur Verfügung gestellt.

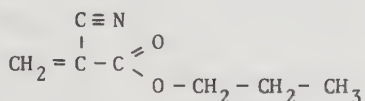


Abb. 2 Chemische Strukturformel des Butyl-2-Cyanoacrylates

Tabelle 1 Physikalische Eigenschaften von Methyl- und Butyl-2-Cyanoacrylat (nach HEISS)

	Methyl-2-Cyanoacrylat	Butyl-2-Cyanoacrylat
Aushärtezeit im Gewebe (sec.)	5	7
Mechanische Zugfestigkeit (kg/mm ²)	2,27	1,59
Elastizität	gering	gut
Siedepunkt (°C)	48	81

Bakteriologische Untersuchungen von HEISS und LINZEN-MEIER (16) zeigten, daß sowohl Methyl-2-Cyanoacrylat als auch Butyl-2-Cyanoacrylat nach dem Aufbringen auf Nährböden kein bakterielles Wachstum erkennen ließen, im Gegenteil, es zeigte sich nach dem Aufbringen eines Tropfens einer monomeren Cyanoacrylatverbindung auf eine mit Bakterien infizierte Agarplatte und 24- bis 36-stündiger Bebrütung eine breite Hemmzone. Die Proben zeigten, daß die Hemmzone einer Substanz vom Chloramphenicolcharakter entsprachen. Die Auffassung, daß Cyanoacrylate selbst-

sterilisierend seien, wie sie in der ersten Veröffentlichung (HEISS 1965) vertreten wurde, wurde später von PAGE (38) und HEISS (19) selbst eingeschränkt, da Pilze und Sporen durchaus einen Einschluß in monomeres Cyanoacrylat überleben. Für die Anwendung in der Medizin wird deshalb nach dem Herstellungsprozeß eine abschließende Sterilisation gefordert, und aus Gründen der Anwendung während eines operativen Eingriffes muß die Verpackung auch außen steril sein.

Diese Forderung wurde bei dem jetzt im Handel befindlichen monomeren Butyl-2-Cyanoacrylat (Histoacryl blau N + L - Firma B. Braun, Melsungen) dadurch erfüllt, daß die auch außen sterilen Kunststoffampullen aus Polyäthylen steril aus einem braunen, lichtschützenden Glasröhrchen entnommen werden können. Gleichzeitig spielt die Art der Verpackung neben der Lagertemperatur eine große Rolle für die Stabilität und damit für die Brauchbarkeit des hoch reaktionsfähigen monomeren Butyl-2-Cyanoacrylats. Nach STRICKER (44) sind für die Haltbarkeit die Packungsgröße, das Material für den Kleinbehälter und die Sterilisationsbedingungen entscheidend. Die übliche Sterilisation mit Äthylenoxid zeigt dabei einen negativen Einfluß auf die Anwendbarkeitsdauer, da schon geringe Verunreinigungen die Polymerisation beschleunigen und damit die Klebekraft nach kurzer Zeit empfindlich beeinträchtigen. Eine entscheidende Rolle für die Lagerfähigkeit spielt die Lagertemperatur, da die Reaktionsgeschwindigkeit eine starke Temperaturabhängigkeit zeigt. Es muß daher eine möglichst niedrige

Lagertemperatur gefordert werden, die 6°C nicht überschreiten sollte (nach STRICKER).

In Tierversuchen sind die Acrylat-Klebstoffe inzwischen an fast allen Gewebearten erprobt worden, wobei mit Butyl-2-Cyanoacrylat an Haut, Nerven, Gefäßen und parenchymatösen Organen meist sehr gute Heilungserfolge erzielt werden konnten, so daß der Butyl-2-Cyanoacrylat-Klebstoff heute für bestimmte Gewebeverbindungen in der Klinik verwendet wird. Knochenklebungen mit Methyl-2-Cyanoacrylat haben jedoch bisher in keiner Weise zu einem zufriedenstellenden Ergebnis geführt, wie Untersuchungen von NASSIF (31), LICK (26) und OLSSON (35) gezeigt haben.

Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit sollte anhand eingeklebter autologer Knochenimplantate versucht werden festzustellen, ob nach der Klebung mit Butyl-2-Cyanoacrylat eine ungestörte Knochenheilung erzielt werden kann, oder ob und warum der Butyl-2-Cyanoacrylat-Gewebekleber die Knochenheilung behindert.

Methode

Wir benutzten für unsere Versuche den von ECKE (7) 1962 beschriebenen "Compacta-Test" an Hunden, mit dem er in der Compacta der Diaphysen die qualitativen Eigenschaften von Knochentransplantaten verschiedener biologischer Herkunft ausgetestet hatte.

Bei diesem "Compacta-Test" werden bei den Versuchstieren in Narkose die Diaphysen eines Oberschenkelknochens unter sorgfältiger Schonung des Periostes und Einhaltung aseptischer Bedingungen operativ freigelegt. Mit Hilfe eines zahnärztlichen Kronenbohrers (Abb. 3) und einer stufenlos regulierbaren Bohrmaschine werden bei niedriger Umdrehungszahl und unter ständiger Kühlung des Bohrers mit physiologischer Kochsalzlösung 2-3 kreisrunde Knochenstanzen mit einem Durchmesser von 4 mm aus der Compacta der Femurdiaphyse herausgesägt (Abb. 4).

In unserem Falle wurden die herausgefrästen Compacta-Knochenstanzen nach sorgfältiger Abtrocknung mit dem Butyl-2-Cyanoacrylat-Klebstoff bestrichen und sofort in die ausgetupften Bohrlöcher reimplantiert. Im Anschluß daran erfolgte schichtweiser Wundverschluß. Die operierte Extremität wurde post-operativ nicht ruhiggestellt. Der Heilungsverlauf wurde in regelmäßigen Abständen röntgenologisch kontrolliert.

In verschiedenen Zeitabständen nach der Operation wurden die Tiere dann mit einer Überdosis eines Barbiturat-Narkotikums getötet, die Femurknochen herausgelöst und die

Implantate mit ihrer knöchernen Umgebung aus der Compacta herausgesägt und der histologischen Aufarbeitung unterworfen.



Abb. 3
Kronenbohrer



Abb. 4
Der Compactaknochentest
wird im Bereich der Dia-
physe des Femurknochens
durchgeführt.

Durchführung der Versuche

Die 6-8 kg schweren Hunde wurden in 4 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe A wurde nach 2 Wochen getötet,
- Gruppe B nach 6 Wochen,
- Gruppe C nach 16 Wochen,
- Gruppe D 23 Wochen nach der Operation.

In Gruppe A und D wurden je 8 Bohrungen, in Gruppe B und C je 16 Bohrungen nach der Entnahme der Femurknochen histologisch untersucht. Die Präparate wurden in 10%-iger gepufferter Formalinlösung fixiert, nicht entkalkt, mit basischer Fuchsinlösung gefärbt (Stückfärbung), in Metacrylblöcke eingegossen und anschließend geschnitten. Präparate aus Gruppe

C wurden auch teilweise nicht eingebettet; es wurden nach der Stückfärbung einzelne Knochenschliffe angefertigt.⁺⁾

Tabelle 2

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D
Präparatentnahme nach der Operation (Zeit in Wochen)	2	6	16	23
Anzahl der histo- logisch untersuch- ten Bohrungen	8	16	16	8
Zeitabstände der Röntgenkontrollen nach der Operation (Zeit in Wochen)	sofort 4	sofort 4 6	sofort 4 8 12 16	sofort 4 6 10 14 18 23

⁺⁾ Herrn Professor Eichler sei an dieser Stelle für die Durchführung der Knochenschnitte herzlich gedankt.

Ergebnisse

Die Heilung der Operationswunde war bei allen Tieren komplikationslos. Es kam bei keinem der operierten Tiere zu einer Entzündung oder Fraktur im Bereich der Knochenbohrungen. 1-2 Tage nach der Operation belasteten die Tiere die operierte Extremität wieder normal.

Die Röntgenkontrolle des Heilungsverlaufs zeigte bei Gruppe A nach 14 Tagen im Vergleich zu den direkt nach der Operation gemachten Aufnahmen keinerlei Veränderungen, insbesondere war keine Dislokation der Implantate oder eine Veränderung der Bohrspalte nachzuweisen (Abb. 5)

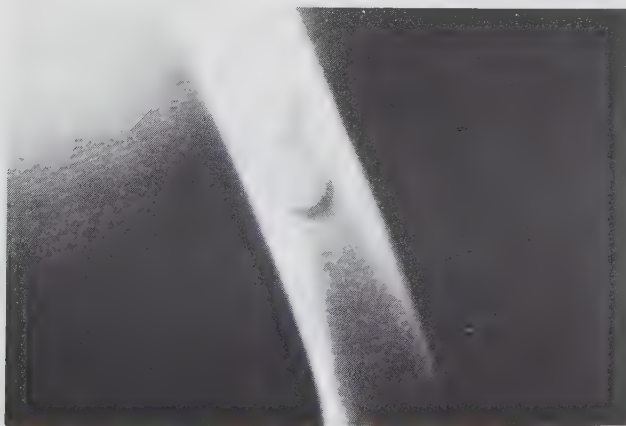


Abb. 5

Hund Nr. 3 A Gruppe A. Aufnahme 14 Tage post Op. 2 autoplastische Knochentransplantate in der Femurdiaphyse mit Butyl-2-Cyanoacrylat eingeklebt. Gegenüber der Röntgenaufnahme direkt post Op. keine Veränderung. Der Knochenspalt ist noch deutlich sichtbar.

In Gruppe B zeigte sich nach 4 Wochen in der Umgebung der Transplantate eine geringfügige Verdichtung der Knochenstruktur als Zeichen des beginnenden Knochenumbaus. Auch in den Gruppen C und D waren nach 4 Wochen die ersten Zeichen eines knöchernen Umbaus zu erkennen.

Die Kontrollaufnahmen in den Gruppen B und C nach 6 Wochen unterschieden sich nicht wesentlich von den Aufnahmen nach 4 Wochen.

In Gruppe C waren nach 8 Wochen die Konturen der Transplantate nicht mehr scharf abgrenzbar. Jetzt fanden sich auch die ersten Zeichen einer periostalen Kallusbildung, die bei den Aufnahmen nach 12 und 16 Wochen noch stärker hervortrat (Abb. 6).



Abb. 6

Hund Nr. 4 E Gruppe C. Aufnahme 12 Wochen post Op. 3 autoplastisch eingeklebte Knochentransplantate. Zwar zeigt sich im Bereich der eingeklebten Knochenzylinder reichlich periostale Kallusbildung, jedoch ist der Bohrspalt noch unverändert nachweisbar.

Die Transplantate selbst waren aber auch nach 16 Wochen noch deutlich zu erkennen. Ähnliche Aufnahmen entstanden bei den Kontrollen der Gruppe D.

Selbst nach 23 Wochen waren die Transplantate röntgenologisch noch erkennbar, allerdings schien der Bohrspalt an einigen Stellen durchbaut zu sein und war im Vergleich zu den Aufnahmen nach 18 Wochen nur noch unscharf erkennbar (Abb. 7).

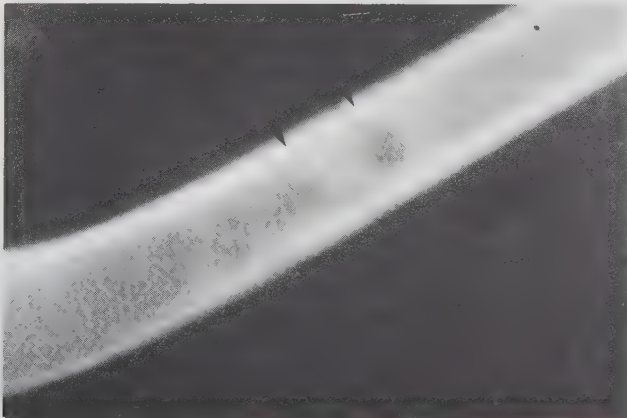


Abb. 7

Hund Nr. 2 Gruppe D. Aufnahme 23 Wochen post Op.
2 autoplastisch eingeklebte Knochentransplantate.
Die eingeklebten Transplantate sind auch nach
23 Wochen noch eindeutig abgrenzbar, der Bohrspalt
erscheint an einzelnen Stellen überbrückt.

Bei einigen der Tiere aus Gruppe C hatten wir zur Kontrolle 3 Knochenzylinder gebohrt, von denen 2 eingeklebt, der dritte ohne Befestigung in das Bohrloch wieder eingesetzt wurde (Abb. 8). Bei letzterem war schon nach 8 Wochen der Bohrspalt deutlich geringer geworden (Abb. 9). Nach 12 Wochen war der nicht eingeklebte Knochenzylinder,

entsprechend den Beobachtungen von ECKE (9), nur noch un-
deutlich neben den klar abgrenzbaren eingeklebten Zylind-
dern erkennbar. Nach 16 Wochen war er röntgenologisch
nicht mehr nachzuweisen (Abb. 10). Dieser Verlauf zeigte
sich bei allen Tieren monoton, so daß auf weitere Kontrol-
len verzichtet werden konnte, zumal ECKE und Mitarbeiter
(8, 9) über die Einheilung von Spanmaterial verschiedener
Herkunft bereits ausführlich berichtet hatten.

Abb. 8

Hund Nr. 8 Gruppe C Aufnahme
unmittelbar post Op.
3 autoplastische Knochentrans-
plantate in der Femurdiaphyse,
die beiden proximalen Trans-
plantate eingeklebt, distales
Transplantat nicht eingeklebt.

eingeklebt



eingeklebt



nicht eingeklebt

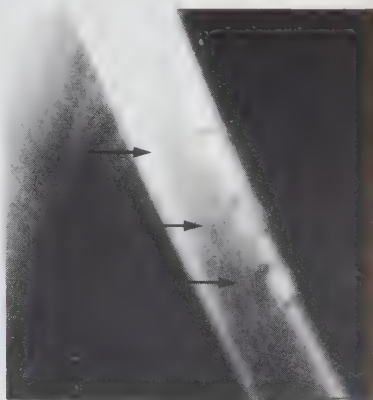


Abb. 9

Hund Nr. 8 Gruppe C Aufnahme
8 Wochen post Op.
Bohrspalt um die distale,
nicht eingeklebte Knochen-
stanze wesentlich geringer
gegenüber den beiden einge-
klebten Transplantaten.

nicht geklebtes Trans-
plantat



Abb. 10

Hund Nr. 8 Gruppe C Aufnahme
16 Wochen post Op.
Nicht eingeklebtes Knochen-
transplantat eingebaut. Rönt-
genologisch nicht mehr nach-
weisbar.



Histologische Untersuchungsergebnisse

Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich bei den
14 Tage alten geklebten Transplantaten ein nekrotischer
Randsaum sowie eine schwächere Anfärbbarkeit der Osteo-
zyten im Transplantat (Abb. 11).



Abb. 11

Hund Nr. 8 Gruppe A, histologischer Schnitt 14 Tage
post Op. Vergrößerung 1:40. Am Wirtsknochen und am
Transplantat nekrotischer Randsaum, besonders stark
an den Stellen, an denen noch Klebstoffreste zu sehen
sind.

An den Stellen, an denen Klebstoffreste im Bohrspalt sowie am Transplantatrand zu finden waren, waren die Nekrosen besonders ausgeprägt.

6 Wochen nach erfolgter Klebung war eine im wesentlichen vom Wirtsknochen ausgehende Knochenneubildung auf sämtlichen Präparaten erkennbar, wobei der Bohrspalt aber nur an einzelnen Stellen von den neugebildeten Knochenformationen überbrückt wurde.

In den Präparaten, die nach 16 Wochen angefertigt wurden, waren die Umbauvorgänge weiter fortgeschritten. In die teilweise nekrotischen Transplantate waren Gefäße eingesprosst. Zahlreiche Osteoklasten und Osteoblasten am Rande der Transplantate waren Zeichen für den knöchernen Umbau (Abb. 12). Auffällig war, daß auch auf diesen Präparaten die Verbindung zwischen Wirtsknochen und Trans-

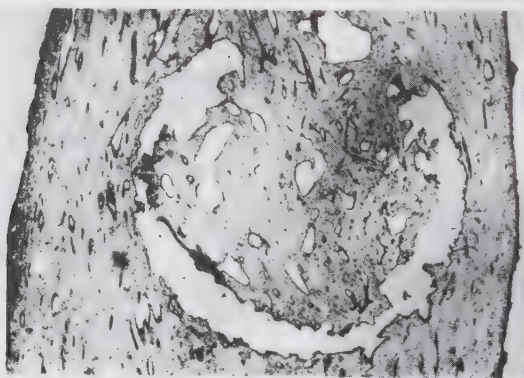


Abb. 12

Hund Nr. 5 Gruppe C, histologischer Schnitt 16 Wochen post Op. Übersichtsaufnahme. Verbindung mit dem Wirtsknochen nur an 2 Stellen, von dort aus Gefäßeinsprossung in das Transplantat. In der linken Bildhälfte erscheint der Knochen im Transplantat noch nicht belebt.

plantat nur in einzelnen schmalen Knochenbrücken bestand, so daß zwischen den Brücken noch ein deutlicher Bohrspalt klaffte, wie schon aus den Röntgenaufnahmen zu ersehen war. Auch noch 23 Wochen nach der Klebung war der Bohrspalt nur von einzelnen Knochenbrücken unterbrochen. Sowohl am Rande des Transplantats als auch im Wirtsknochen war eine Knochenneubildung zu erkennen. Im Zentrum des Transplantats war der Knochen teilweise abgebaut, so daß einzelne Knochenlaken entstanden waren. Einzelne Knochenbezirke erschienen nekrotisch. Der Bohrspalt schien auch noch nach 23 Wochen wie eine Schranke, die die knöcherne Verbindung zwischen Transplantat und Wirtsknochen verhinderte. Nur an manchen Stellen, an denen möglicherweise der Butyl-2-Cyanoacrylat-Klebstoff sehr dünn oder nicht vorhanden war, schien eine Überbrückung möglich gewesen zu sein (Abb. 13).

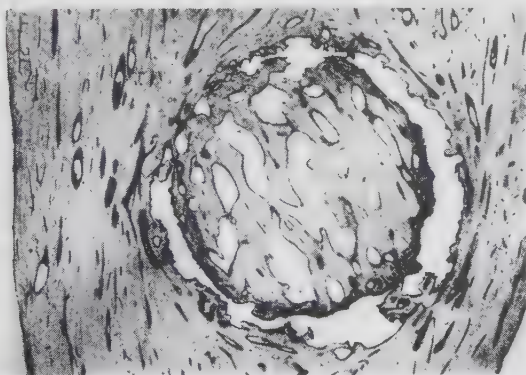


Abb. 13

Hund Nr. 1 Gruppe D, histologischer Schnitt 23 Wochen post Op. Übersichtsaufnahme. Im Zentrum des Transplantats Knochen teilweise abgebaut, teilweise noch nekrotisch, vereinzelte schmale Knochenbrücken verbinden den Wirtsknochen mit dem Transplantat.

Dieser Heilungsverlauf zeigte sich uniform bei allen geklebten Knochenzylindern. In keinem Fall konnte hierbei eine wesentliche Abweichung von den geschilderten Versuchsabläufen beobachtet werden. Demnach behinderte die Klebung mit Butyl-2-Cyanoacrylat die Einheilung von Knochenzylindern bzw. führte zu einer stark verzögerten Knochenkonsolidierung. Während die frei implantierten Knochenzylinder innerhalb von etwa 16 Wochen eingeheilt waren, konnten die Bruchspalten bei den geklebten Zylindern noch nach 23 Wochen einwandfrei nachgewiesen werden.

Diskussion

Nach erfolgreichen Klebungen in Tierversuchen berichteten sowohl HEISS (16, 17, 18, 19), KOTHE (21) als auch DAMMANN (6) über eine große Zahl in der Klinik geklebter Hautwunden, die alle mit günstigem Ergebnis abgeheilt seien. HEISS (19) betonte die sehr guten Erfolge bei der Fixierung von Spalthautlappen, besonders nach der Excision großflächiger Narbenkeloide nach Verbrennungen und plastischer Deckung.

Bei der End-zu-End-Anastomosierung von Gefäßen wurden von OTA (37), GOTTLOB (13), HAFNER (14), MATSUMOTO (28) und FAUL (10) mit verschiedenen Methoden sichere Gefäßanastomosen erzielt.

Auch zur erfolgreichen Wiederherstellung der Kontinuität durchtrennter Nerven wurde Acrylat-Klebstoff verwendet. So fanden FAUL und Mitarbeiter (10) im Tierversuch 40 Tage post Op. wieder eine weitgehend ungestörte Funktion motorischer und sensibler Nervenfasern nach Klebung mit Butyl-2-Cyanoacrylat. MIEHLKE (29) überbrückte mit Hilfe autogener Nerventransplantate einen großen Defekt im Verlauf des Nervus recurrens unter Benutzung von Butyl-2-Cyanoacrylat und berichtete, daß die Stimmlippenmotilität damit wieder hergestellt worden sei.

Bei der Versorgung frischer, offener Hirnverletzungen, vor allem im Bereich der Nebenhöhlen und auch bei der Deckung von Duradefekten bei post-traumatischen Liquor-fisteln haben BETTAG und KERSTING (2) durch Aufkleben ste-

rilisierter lyophilisierter Dura gleich gute Ergebnisse erzielt, wie dies bei sehr mühevoller Aufnähen eines gestielten Duralappens erreicht worden sei bei wesentlich kürzerer Operationszeit und geringerem Aufwand. Über ähnlich gute Ergebnisse berichteten auch LOEW und Mitarbeiter (27) bei der Versorgung lumbaler Meningomyelocelen durch Aufkleben lyophilisierter Dura.

Selbst bei Nephrotomien, mediorenenalen Resektionen und Polresektionen haben THIEL, RATHERT und SIEMENSEN (45) Acrylat-Klebstoffe in Verbindung mit gefriergetrocknetem menschlichem Amniongewebe erfolgreich in der Klinik erprobt, nachdem Tierversuche gute Erfolge gezeigt hatten. Frühere Versuche, die Wundfläche nach Polresektion mit Fascie oder Peritoneum zu decken, seien meist dadurch fehlgeschlagen, daß die Feuchtigkeit in den Geweben zwar die Polymerisation beschleunigt, aber die Adhäsion zwischen der Nierenwunde und dem Transplantat verhindert hätte. Das Amnion-Klebeverfahren biete einen sicheren Wundverschluß und verhindere die früher meist sofort oder später einsetzende Blutung.

Bei der Harnleitervereinigung mit der Klebstoffmethode fand SIMONS (43) nach anfänglich guter Heilung Strikturen mit nachfolgender Divertikelbindung und infolge der Abflußstörung Nierensteinbildungen. Beim Blasenverschluß wurden von SIMONS im Tierversuch mit reiner Nahtklebung zwar zufriedenstellende Ergebnisse erzielt, optimale Erfolge erreichte er aber erst durch eine Kombinationsnaht, die aus einer fortlaufenden Blasennaht mit nachfolgender

Klebstoffversiegelung bestand. PESCHERSTORFER und Mitarbeiter (39) berichteten über 52 suprapubische Prostat-ektomien, bei denen mit Hilfe der Kombinationsnaht gute Ergebnisse erzielt worden seien.

Bei zwei iatrogenen Oesophagusverletzungen, die aufgrund der besonderen anatomischen Verhältnisse mit der herkömmlichen Nahttechnik allein nicht zu versorgen waren, erzielte KORT (20) durch Versiegelung der gefährdeten einschichtigen Situationsnahtreihe einen sicheren Verschuß. Kontrolluntersuchungen nach 2 und 4 Monaten hätten subjektiv keine Beschwerden und röntgenologisch weder eine Wandstarre noch eine Einengung ergeben.

GIEBEL, WILDNER, MARX und MATTHES (12) konnten in Tierversuchen nachweisen, daß durch zusätzliche Klebung mit Butyl-2-Cyanoacrylat die Naht im Lungengewebe noch sicherer als bisher gestaltet werden kann, um dadurch eine gasdichte Vereinigung des Lungengewebes zu erreichen. Anhand eigener klinischer Erfahrungen teilten VON WINDHEIM (46), LICHTENAUER und NAHRSTEDT (24) gute Heilungsergebnisse nach kombinierter Anwendung von lyophilisierter Dura und Butyl-2-Cyanoacrylat bei der Versorgung geplatzter Emphysemlasen, bei der Deckung von Thoraxwanddefekten sowie zur Sicherung des Bronchusstumpfes mit.

Im Magen-Darm-Bereich fand HÄRING (15) weniger gute Ergebnisse mit der Klebstoffmethode; nach erheblichen entzündlichen Veränderungen fand er erst nach 4 Wochen reizlose Wundverhältnisse.

NEMES und Mitarbeiter (33) berichteten, daß im Tierversuch myocardiale Schrittmacherelektroden, die mit Butyl-2-Cyanoacrylat fixiert worden waren, geringere Gewebeveränderungen gezeigt hätten als bei mit Naht fixierten Elektroden. Von FREUND (11), REIM (40) und KUTSCHERA (22) wurden Hornhautwunden im Tierversuch durch Wundkleber erfolgreich verschlossen, und REIM (41) berichtete auch über gute Heilungsergebnisse bei dem Verschuß von Hornhautverletzungen bei mehreren Patienten. Ebenso sieht OSTERWALD (36) in der Klebung mit Butyl-2-Cyanoacrylat eine wertvolle Ergänzung zu den bisherigen Techniken der Tympanoplastik, insbesondere aber auch zur Blutstillung in der Nähe des Nervus facialis, wo eine Koagulation nicht angezeigt sei.

Im Gegensatz zu der teilweise sehr guten Wundheilung an anderen Organen nach Klebung mit Butyl-2-Cyanoacrylat zeigen die histologischen Untersuchungen unserer mit Butyl-2-Cyanoacrylat eingeklebten autologen Knochentransplantate selbst nach 23 Wochen noch eine deutliche Trennung von Transplantat und Wirtsknochen bei spärlich ausgeprägten Knochenbrücken. Von einem echten Einbau kann nach dieser Zeit noch keine Rede sein. Autologe periostgedeckte Knochenspäne, die ohne jede Befestigung in ihr Lager eingesetzt wurden, sind, wie die Versuche von ECKE, ROMPEL und GRABOW (9) zeigten, spätestens nach etwa 20 Wochen vollständig eingeheilt.

Demnach entsprechen unsere Ergebnisse bei der Klebung von Knochen mit Butyl-2-Cyanoacrylat denen von OLSSON und RIETZ (35), die mit vergleichbarer Methode, aber mit

Methyl-2-Cyanoacrylat Knochen geklebt haben. Diese Untersuchungen fanden ebenfalls eine verzögerte Kallusbildung.

Selbst nach 120 Tagen war es in ihren Untersuchungen noch zu keinem Einbau der Transplantate in den Wirtsknochen gekommen. Zusätzlich traten bei einzelnen Versuchstieren heftige akute Entzündungen im Bereich des durchtrennten Muskelgewebes auf, wie dies bei dem von ihnen verwendeten Klebstoff auch von anderen Autoren beschrieben wurde.

Auch von NASSIF (31) wurden mit Methyl-2-Cyanoacrylat Klebeversuche am frakturierten und durchsägten Hundeknochen durchgeführt mit dem Ziel festzustellen, ob die Bindung mechanisch fest genug wäre, um eine Fixierung mit Metallschienen zu ersetzen. Durchgesägte Knochen konnten nur mit minimaler Festigkeit miteinander verklebt werden, frakturierte Knochen mit ihren rauen Bruchenden, die genau ineinander paßten, konnten zwar mit größerer Festigkeit, aber ebenfalls nicht zufriedenstellend miteinander vereinigt werden. Besonders auf Biegung seien die Klebestellen wenig belastbar, so daß eine Schienung durch eine geklebte Knochenverbindung nicht ersetzt werden könne.

LICK, BRÜCKNER und BECK (26) haben an Ratten neben Haut, Leber und Niere auch Knochen geklebt. Frakturierte Schwanzwirbel wurden mit Methyl-2-Cyanoacrylat vereinigt. Im Knochen fanden diese Untersucher, im Gegensatz zu anderen Organen, auch nach 4 Wochen noch größere Acrylatreste. Nach 3 Monaten konnten auch sie noch keine knöcherne Konsolidierung feststellen. Erst nach 1 Jahr war der Umbau zu lamellären Knochen, allerdings mit noch vereinzelter Rund-

zellinfiltraten, abgeschlossen, während die Hautwunden makroskopisch sehr gut und mikroskopisch mit zellarmem, faserreichem Narbengewebe abgeheilt waren.

Mit diesem von LICK, BRÜCKNER und BECK (26) festgestellten verzögerten Abtransport der Acrylatsubstanz aus dem Knochen und damit in der wesentlich längeren Verweilzeit des Acrylat-Klebstoffes im Fraktur- bzw. Bohrspalt ist die protrahierte Kallusbildung und die damit verbundene schlechte Knochenheilung im Gegensatz zur Wundheilung an der Haut und in parenchymatösen Organen zu erklären; denn wie REYNOLDS und Mitarbeiter (42) bei Hautklebungen mit C^{14} markiertem Methyl-2-Cyanoacrylat festgestellt haben, war bereits nach 20 Tagen der größte Teil des markierten Methyl-2-Cyanoacrylates ausgeschieden. Bei den 1966 veröffentlichten Untersuchungen wurde erstmalig bewiesen, daß das Cyanoacrylat vom Körper resorbiert, abgebaut und ausgeschieden werden kann. Das zur Klebung von Hautincisionen am Meerschweinchen verwendete markierte Methyl-2-Cyanoacrylat war nach längstens 64 Tagen völlig resorbiert und nach 107 Tagen vollkommen ausgeschieden. Der Hauptanteil mit 85% wurde durch den Urin, 8% durch den Stuhl ausgeschieden, 2% des C^{14} wurden im CO_2 der Ausatemluft, der Rest im Wundschorf nachgewiesen.

Der Frage nach eventueller Kanzerogenität kommt damit nach CONTZEN (4) keine besondere Bedeutung mehr zu, da die Cyanoacrylate in verhältnismäßig kurzer Zeit resorbiert und ausgeschieden werden. Wie OETTEL (34) anhand von tierexperimentellen Ergebnissen verschiedener Untersucher zu-

sammengefaßt hat, ist für die Entstehung eines "Fremdstoffkrebsses" die Größe der Fläche eines Implantates und die Zeit von Bedeutung, die ein solches Implantat im Verhältnis zur mittleren Lebenserwartung dieses Organismus mit dem umgebenden Gewebe in Berührung bleibt. Sowohl Naturstoffe wie Elfenbein und Seide oder Metalle zeigten dabei die gleiche Wirkung wie Kunststoff-Folien. Bei Implantaten in Stäbchen- oder Pulverform seien auch im Tierexperiment praktisch keine Tumoren erzeugt worden.

Während in vielen Gebieten der Chirurgie, so besonders an der Haut, in der Gefäßchirurgie, der Lungen- und Nierenchirurgie, der Butyl-2-Cyanoacrylat-Gewebekleber als gut verträglich anzusehen ist und auch klinisch erfolgreich angewendet wird, scheint sich die Knochenchirurgie sowohl wegen der dort unzureichenden mechanischen Festigkeit der Klebeverbindungen, als auch der eindeutig verzögernden Auswirkung auf die Knochenheilung nicht für den Einsatz des Butyl-2-Cyanoacrylates zu eignen, obwohl gerade hier ein resorbierbarer Klebstoff, der auch vom Körper abgebaut und ausgeschieden werden kann, von Vorteil wäre. Offensichtlich führen aber die auch bei der Polymerisation des Butyl-2-Cyanoacrylates entstehenden Nekrosen, die wir in unseren Präparaten der Gruppe A nachweisen konnten, in Verbindung mit einem verzögerten Abtransport des Acrylat-Gewebeklebers aus dem Frakturspalt zu einer verzögerten Kallusbildung und Knochenkonsolidierung.

Die Ergebnisse der Knochenklebung mit Butyl-2-Cyanoacrylat widersprechen dem Hauptziel der heutigen Fraktur-

behandlung, insbesondere der AO-Technik, deren Ziele nach MÜLLER, ALLGÖWER und WILLENEGGER (30) in der Wiederherstellung der früheren vollen Funktion der verletzten Extremität durch anatomiegerechte Reposition und Fixation, durch die Erhaltung der Blutzirkulation in den Knochenfragmenten und durch Vermeidung von Immobilisierungsschäden durch stabile Osteosynthese bestehen.

Da diese 4 biomechanischen Behandlungsprinzipien durch die Cyanoacrylat-Klebstoffe nicht annähernd erreicht werden können, im Gegenteil, durch die Klebung eine verzögerte Kallusbildung und somit verzögerte Einheilung verursacht wird, sehen wir keinen Platz für die Anwendung von Butyl-2-Cyanoacrylat-Gewebekleber bei der Wiedervereinigung frakturierter Knochen.

Zusammenfassung

Anhand einer Versuchsreihe zur Klebung von Knochen wurden 48 autologe Knochenimplantate mit Butyl-2-Cyanoacrylat eingeklebt und nach regelmäßiger Röntgenkontrolle in verschiedenen Zeitabständen histologisch untersucht (14 Tage post Op., 6 Wochen post Op., 16 Wochen post Op. und 23 Wochen post Op.). Die röntgenologischen und histologischen Befunde sprachen dafür, daß die Einheilung der geklebten Implantate im Vergleich zu nicht eingeklebten autologen Knochenspänen wesentlich verzögert wird, wie das auch von anderen Untersuchern bei Klebungen mit Methyl-2-Cyanoacrylat schon früher beschrieben wurde. Da die Ergebnisse der Knochenklebungen den Zielen der modernen Frakturbehandlung nicht gerecht werden, erscheint der Butyl-2-Cyanoacrylat-Gewebekleber zur Verbindung von Knochen nicht geeignet.

L I T E R A T U R

1. ARDIS, A.E.: U.S. Patent No. 2467926 and U.S. Patent No. 2467927 (1949).
2. BETTAG, W., KERSTING, G.: Neurochirurgische Indikationen zur Anwendung homologer lyophilisierter Dura und feingewebliche Untersuchungen über die Transplantateinheilung bei gleichzeitiger Verwendung von Histoacryl. Med. Mitt. (Melsungen) 43 (1969), 79-98.
3. CARTON, C.A., KESSLER, L.A., SEIDENBERG, B., HURWITT, E.S.: A plastic adhesive method of small vessel surgery. World Neurol. 1 (1960), 356-362.
4. CONTHEN, H.: Der derzeitige Stand der Gewebevereinerung durch klebende Autopolymerisate. Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968), 7-10.
5. COOVER, H.W., JOYNER, F.B., SHEARER, N.H., Wicker, T.H.: Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. J. Soc. Plast. Eng. 15 No. 5 (1959); Ref. in Cohesive-news 1 No. 1 (1961).
6. DAMMANN, F.: Nahtloser Wundverschluß mit einem Kunststoffkleber. Med. Welt 13 (1966), 652-654.
7. ECKE, H.: Die Transplantation von homologen und heterologen Spänen der Wachstumsfuge im Tierversuch. Langenbecks Arch. klin. Chir. 300 (1962), 39-47.
8. ECKE, H., ROMPEL, K.: Untersuchungen über die qualitativen Eigenschaften von Knochentransplantaten. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, 47. Tagung (1963), 192-194.
9. ECKE, H., ROMPEL, K., GRABOW, L.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Bestimmung der Qualität von Knochenspänen verschiedener biologischer Herkunft für Transplantationszwecke. Langenbecks Arch. klin. Chir. 307 (1964), 169-194.
10. FAUL, P., HEISS, W., STRUPPLER, A., BRENDL, W.: Ersatz der chirurgischen Nervenbahn durch Klebstoff. Zbl. Neurochir. 26 (1965), 3-12.
11. FREUND, J., REIM, M.: Histologische Befunde bei geklebten Hornhautwunden im Tierexperiment. Bericht über die 70. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft Heidelberg (1969), 320-324.

12. GIBEL, W., WILDNER, G., MARX, G., MATTHES, Th.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die Verwendung von Cyanoakrylat-Gewebeklebern in der Thoraxchirurgie. Zbl. Chir. 93 (1968), 550-556.
13. GOTTLOB, R., BLÖMEL, G.: Gewebekleber in der Gefäßchirurgie. Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968), 79-86.
14. HAFNER, Ch., FOGARTY, T.J., CRANLEY, J.J.: Nonsuture anastomosis of small arteries using a tissue adhesive. Surg. Gynec. Obstetr. 116 (1963), 417-421.
15. HÄRING, R.: Klebstoff als Nahtersatz in der Chirurgie. Fortschr. d. Med. 86 (1968), 179-182.
16. HEISS, W.H., GUTHY, E., BECKER, H.M.: Experimentelle Untersuchungen zum Ersatz der chirurgischen Naht durch Klebstoff. Langenbecks Arch. klin. Chir. 308 (1964), 793-797.
17. HEISS, W.H., FAUL, P., PICHLMAIER, H.: Nahtlose Testhautverpflanzung mit einem neuartigen Gewebeklebstoff. Z. Immun. Forsch. 129 (1965), 288-295.
18. HEISS, W.H.: Gewebeklebstoffe- Applikationen, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten. Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968), 11-28.
19. HEISS, W.H.: Zur Anwendung von Gewebeklebstoff in der Kinderchirurgie. Z. Kinderchir. 7 (1969), 333-339.
20. KORT, J.: Das Problem der nahtlosen Vereinigung der Sepserröhre. Der Chirurg, 37 (1966), 155-158.
21. KOTHE, W., PATZELT, K., ANKE, H., THEEL, L.: Hautklebungen an der Ratte. Zbl. Chir. 93 (1968), 197-204.
22. KUTSCHERA, E.: Gewebekleber in der Chirurgie des vorderen Augenabschnittes. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 156 (1970), 248-251.
23. LEHMAN, R., HAYES, G.J., LEONARD, F.: Toxicity of alkyl2-cyanoacrylates. I. Peripheral nerve. Arch. Surg. 93 (1966), 441.
24. LICHTENAUER, F., NAHRSTEDT, J.: Eigene Erfahrungen mit lyophilisierter Dura und dem Gewebekleber Histoacryl in der Lungenchirurgie. Med. Mitt. (Melsungen), 43 (1969) 269-274.
25. LICK, R.F., SCHREINER, L., BRÜCKNER, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Wundheilung nach Anwendung von Methyl-2-Cyanoacrylat. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 313 (1965), 699.

26. LICK, R.F., BRÜCKNER, W., BECK, O.: Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 315 (1966), 163-185.
27. LOEW, F., HERRMANN, H.-D., PALLESKE, H.: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit lyophilisierter Dura und Histocoll T 100 B in der Neurochirurgie. *Med. Mitt. (Melsungen)* 41 (1967), 49-60.
28. MATSUMOTO, M.T., PANI, K.C., HARDAWAY, R.M., JENNINGS, P.B., TESCHAN, P.E., LEONARD, F.: A method of arterial anastomosis using cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch. Surg.* 94 (1967), 388-391.
29. MIEHLKE, A.: Probleme bei der Naht der feinsten peripheren Nerven im Bereich der Oto-Laryngologie. *Med. Mitt. (Melsungen)* 42 (1968), 71-74.
30. MÜLLER, M.E., ALLGÖWER, M., WILLENEGGER, H.: *Manual der Osteosynthese (AO-Technik)*, Springer-Verlag (1969).
31. NASSIF, A.C.: An adhesive for repair of tissue. *J. Surg. Res.* 5 (1965), 108-115.
32. NATHAN, H.S., NACHLAS, M.M., SOLOMON, R., HALPERN, B.D., SELIGMAN, A.M.: Nonsuture closure of arterial incisions using a rapidly-polymerizing adhesive. *Ann. Surg.* 152 (1960), 648-659.
33. NEMES, A., SOMOGYI, B., SOTONYI, P., SZABO, Z., VARGA, T.: Histologische Veränderungen bei mit Klebstoff fixierten myokardialen Schrittmacherelektroden. *Bruns' Beitr. klin. Chir.* 217 (1969), 277-283.
34. OETTEL, H.: Diskussionsbeitrag auf dem Symposium in Kassel 1963 über Kunststoffe in der Medizin. *Mels. Med. Pharm. Mitt.* 100 (1963), 2444-2447.
35. OLSSON, S.-E., RITZ, K.-A.: An Experimental Study with Methyl-2-Cyanoacrylate (Eastman 910 Adhesive) in Bone Crafting. *Acta Chir. Scand.* 367 (1966), 4-19.
36. OSTERWALD, L., SCHNIEDER, E.-A.: Die Anwendung von Gewebeklebern in der Mikrochirurgie des Ohres. *"HNO"* 18 (1970) 115-116.
37. OTA, K., MORI, S., KOIKE, T., INOU, T.: Blood vessel repair utilizing a new plastic adhesive. *J. Surg. Res.* 5 (1967), 453-462.
38. PAGE, R.C., LARSON, E.J., SIEGMUND, E.: Chronic toxicity studies of methyl₂-Cyanoacrylate in dogs and rats. *Symposium Physiological Adhesives*, Ed. by J.E. Hesley Houston: Univ. of Texas (1966).

29. PESCHERSTORFER, M., WILTSCHKE, H., ZINNBAUER, B.: Klebverfahren zum Blasenverschluß bei der suprapubischen Prostataktomie. Wien, klin. Wochenschr. 82 (1970), 357-358.
40. REIM, M., VOGT, M.: Das Kleben von Hornhautwunden im Kaninchenversuch. A. v. Graefes Arch. für klin. und experiment. Ophthalm. 179 (1969), 53-64.
41. REIM, M.: Behandlung von Hornhautperforationen mit Gewebekleber. Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde, 156 (1970), 562-568.
42. REYNOLDS, R.C., FASSETT, D.W., ASTILL, B.D., CASARETT, L.J.: Absorption of Methyl-2-cyanoacrylate-2-¹⁴C from full-thickness skin incisions in the guinea pig and its fate in vivo. J. Surg. Res. 6 (1966), 132-136.
43. SIMONS, E.: Gewebekleber in der Urologie. Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968), 49-56.
44. STRICKER, H.: Der monomere α -Cyanoacrylsäurebutylester, seine polymerisationskinetische Charakterisierung und die Entwicklung eines Präparates zur chirurgischen Wundverklebung. Arch. Pharm. 300 (1967), 289-298.
45. THIEL, K.H., RATHERT, P., SIEMENSEN, H.: Methyl-2-cyanoacrylat bei Eingriffen am Nierenparenchym. Chirurg 37 (1966), 54-56.
46. WINDHEIM, K. von: Anwendung von Klebstoffen in der Lungenchirurgie. Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968), 39-48.

Herrn Professor Dr. Schönbach bin ich für die Überlassung des Themas sowie für die Beratung und Unterstützung, die er mir bei der Abfassung dieser Arbeit gewährte, zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 1. Februar 1940 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes, Dr. med. Peter Paul Bodewig und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Stöckius, in Worms/Rhein geboren.

Von Herbst 1946 bis Ostern 1951 besuchte ich die Volksschule in Lorsch und trat Ostern 1951 in die Sexta des Humanistischen Gymnasiums in Bensheim ein. 1955 wechselte ich in das Starkenburgschule-Gymnasium in Heppenheim über, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Ab Sommer-Semester 1960 begann ich mit der vorklinischen Ausbildung an der Justus Liebig-Universität Gießen. Im 5. vorklinischen Semester studierte ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und bestand im Februar 1963 die ärztliche Vorprüfung in Gießen. Die klinische Ausbildung wurde im Juli 1966 mit dem medizinischen Staatsexamen an der Justus Liebig-Universität in Gießen beendet.

Nach 2-jähriger Medizinalassistentenzeit, die ich auf den Inneren Abteilungen des Stadt-Krankenhauses in Heppenheim und Worms und der Gynäkologischen Abteilung des Stadt-Krankenhauses in Worms sowie der Chirurgischen Abteilung des St. Josefs-Krankenhauses in Freiburg bei Herrn Professor Dr. Schönbach ableistete, erhielt ich am 1. November 1968 die Bestallung als Arzt.

Nach der Approbation begann ich meine Assistenzzeit auf der Inneren Abteilung des Stadt-Krankenhauses in Heppenheim. Am 1. April 1970 wurde ich zur Ableistung des 18-monatigen Grundwehrdienstes zur Bundeswehr eingezogen und war nach 1-monatiger Einführung an der Sanitäts-Akademie der Bundeswehr in München bis zum 30. September 1971 als Truppenarzt in Darmstadt tätig. Seit 1. Oktober 1971 bin ich als Assistent auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Jugenheim beschäftigt.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641 - 77449